

Łódź, 29. 04. 2014

Dr hab. med. Aleksandra Lesiak  
Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### **Recenzja**

rozprawy doktorskiej lek. med. Anny Domagały

pt.: "Ocena skuteczności leków przeciwhistaminowych pierwszej i drugiej generacji w leczeniu świądu u pacjentów z łuszczycą plackowatą "

Łuszczycą jest przewlekłą, nawrotową, zapalną chorobą skóry o podłożu genetycznym i immunologicznym o wciąż nie do końca poznanej etiologii. Częstość występowania tej dermatozy ocenia się na ok. 2 % populacji ogólnej. Świąd skóry w przebiegu łuszczycy traktowany jest przez pacjentów jako jeden z najbardziej przykrych objawów podmiotowych towarzyszących chorobie. Mimo wielu publikacji na temat jego występowania w łuszczycy, aż u 70-80% chorych, w wielu uznanych podręcznikach dermatologicznych nie uznaje się świądu jako objawu współistniejącego z chorobą. Świąd w łuszczycy stanowi bardzo istotny czynnik wpływający na jakość życia pacjentów a jego nasilenie koreluje z obecnością objawów depresyjnych. Jest przyczyną znacznego obniżenia jakości życia i wpływa na poziom stygmatyzacji pacjentów z tą jednostką chorobową. Do chwili obecnej nie istnieje ściśle określony algorytm postępowania terapeutycznego dla świądu łuszczycowego. Wykazano, że zmniejszenie nasilenia objawów choroby koreluje z osłabieniem odczuwania świądu. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród polskich pacjentów z łuszczycą wykazało, że najbardziej pomocne w łagodzeniu tego objawu są emolienty oraz ogólnie stosowane leki przeciwhistaminowe. Leczenie świądu w przebiegu łuszczycy jest zagadnieniem otwartym wymagających wielu nowych badań. Nie opracowano do chwili obecnej skutecznej formy terapii tego objawu co wynika najprawdopodobniej ze złożonej patogenety powstawania tego objawu. Pomimo tego, że histamina nie wydaje się odgrywać kluczowej roli w powstawaniu świądu w łuszczycy, to leki przeciwhistaminowe

(głównie działające sedatywnie - pierwszej generacji) są powszechnie stosowane w praktyce lekarskiej wśród pacjentów z łuszczycą odczuwających świąd. Na podstawie danych piśmiennictwa dotychczasowe działanie przeciwswiądowe leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji w łuszczycy wiązano z ich sedatywnym działaniem, natomiast postulowano, że stosowanie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych -drugiej generacji nie wpływa na złagodzenie tego objawu w łuszczycy. Do chwili obecnej brak jest porównywalnych i wiarygodnych badań dotyczących tego zagadnienia. Tak więc przeprowadzenie porównawczego, randomizowanego, kontrolowanego placebo, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania, którego celem była ocena skuteczności klemastyny (leku przeciwhistaminowego pierwszej generacji) oraz lewocyteryzyny (leku przeciwhistaminowego drugiej generacji o zmniejszonym działaniu sedatywnym) w redukcji świądu u pacjentów z łuszczycą plackowatą stanowią o dobrze dobranym temacie przedstawionej mi do recenzji pracy.

## **Wstęp**

Ta część pracy liczy 27 stron i stanowi bardzo rzeczowe i wyczerpujące wprowadzenie w tematykę badań podjętych w pracy, szczególnie zagadnieniu świądu. Najwięcej miejsca Doktorantka poświęca patogenezie, metodom pomiaru świądu oraz terapii tego objawu. Patogeneza świądu w łuszczycy nie jest w pełni poznana. Wydaje się, że histamina nie odgrywa istotnej roli w powstawaniu tego objawu w łuszczycy. Jednym z najpowszechniej akceptowanych hipotez dotyczącym powstawania tego objawu u pacjentów z łuszczycą jest dysregulacja w syntezie neuropetydów w skórze chorobowo zmienionej. Mimo tej hipotezy leki przeciwhistaminowe są najczęściej przepisywaną grupą leków w celu eliminacji świądu u chorych z łuszczycą. W kolejnym podrozdziale Wstępu Autorka podkreśla, że opracowane skale pomiaru świądu oraz dostępne kwestionariusze charakteryzują się subiektywizmem natomiast metody obiektywne są trudno dostępne ze względu na konieczność posiadania specjalistycznego sprzętu oraz czasochłonność tych procedur.

Stąd też, przeprowadzenie badania, które ocenia skuteczności leku przeciwhistaminowego pierwszej generacji oraz leku przeciwhistaminowego drugiej generacji w redukcji świądu u pacjentów z łuszczycą plackowatą pozwoli na obiektywizację obserwacji empirycznych i opracowanie nowych zaleceń w terapii świądu w przebiegu łuszczycy.



Reasumując, w trakcie czytania tej części pracy nasuwa się spostrzeżenie, że Doktorantka swobodnie i jasno podsumowuje aktualne dane piśmiennictwa, co zapewne wynika z posiadanej rzetelnej wiedzy, ale również doświadczenia. Wstęp znakomicie wprowadza czytelnika w cele pracy, które zostały sformułowane jasno i wyczerpująco.

## **Materiały i metody**

Materiał do badań stanowiło 61 pacjentów z łuszczycą plackowatą i towarzyszącym świądem skóry hospitalizowanych w Oddziale Dermatologicznym Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu. Pacjenci objęci badaniem zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup. W grupie 1 (n=20) pacjenci otrzymywali doustnie klemastynę w dawce 2x1 mg, kolejną grupę 2 (n=21) stanowili chorzy otrzymujący lewocyteryzynę w dawce 5mg wieczorem plus placebo 1 tabletkę rano a w grupie 3 (n=20) pacjenci otrzymywali placebo dwa razy dziennie. U wszystkich chorych terapię prowadzono przez 6 dni a badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Protokół badania otrzymał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Wszyscy pacjenci w trakcie badania stosowali jednakowe rutynowo akceptowane leczenie zmian skórnych. Całe badanie każdego pacjenta obejmowało 7 dni. W pierwszym dniu badania oceniano nasilenie choroby (wskaźniki PASI i BSA) a także poziom jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza DLQI. Każdy badany oceniał poziom nasilenia świądu za pomocą wizualnej skali analogowej – VAS oraz według kwestionariusza. Każdego kolejnego dnia pacjent oceniał stopień odczuwalnego świądu tylko w skali VAS. Pozostałe parametry zostały ocenione kolejny raz w ostatnim dniu obserwacji. Każdej nocy na nadgarstku ręki dominującej danego chorego zakładano urządzenie do pomiaru liczby ruchów nadgarstka w trakcie snu. Dane z urządzenia pomiarowego były odczytywane w ostatnim dniu badania. Opis metod statystycznych używanych w pracy jest prawidłowy. Pewien niedosyt Recenzenta budzi czas trwania obserwacji (7 dni), który w oparciu o doświadczenia własne oraz dane literatury wydaje się zbyt krótki. Pewnym usprawiedliwieniem może być fakt zastosowania specjalistycznego i trudnodostępnego sprzętu pomiarowego, którego wypożyczenie na dłuższy czas mogło być niemożliwe. Warto by jednak kontynuować obserwacje np. przez 6-8 tygodni nawet bez użycia obiektywnych urządzeń pomiarowych.

## **Wyniki**

Ta część pracy kolejno przedstawia uzyskane wyniki. Średnia wartość VAS w trzech grupach badanych był na podobnym poziomie. W trakcie prowadzenie eksperymentu

w grupie pierwszej - przyjmującej klemastynę oraz w grupie 2 - lewocyteryzynie obserwowano istotny statystycznie spadek wartości VAS, przy czym największy był wśród pacjentów otrzymujących klemastynę. Podobne wyniki uzyskano używając kwestionariusza oceny świądu i tu podobnie jak w przypadku skali VAS najbardziej spektakularną redukcję tego objawu odnotowano w grupie 1 czyli u osób otrzymujących klemastynę. Oceniając liczbę ruchów nadgarstka (LRN) w trakcie snu nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami zarówno w pierwszej jak i kolejnych nocach. Nie obserwowano również istotnej statystycznie różnicy w LRN w obrębie danej grupy w kolejnych nocach. Analizując wpływ stosowanej terapii na parametry jakości życia Autorka wykazała, że w trakcie trwania eksperymentu we wszystkich badanych grupach doszło do istotnego obniżenia wskaźnika DLQI przy czym największy spadek obserwowano w grupie otrzymującej klemastynę oraz lewocyteryzynę.

Wyniki zostały opisane w sposób zwarty i czytelny. Tabele i wykresy umieszczone w tekście umożliwiają przeprowadzenie szybkiej analizy wyników.

### **Omówienie wyników**

Ten rozdział Autorka rozpoczyna od podkreślenia, że świąd skóry występuje u ok. 70-80% chorych na łuszczycę. Podkreśla, że większość chorych na tę dermatozę odczuwa świąd o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu, co może być przyczyną marginalizacji problemu, z drugiej zaś strony objaw ten w istotny sposób obniża jakość życia pacjentów. Istotnym wydaje się fakt, iż w dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat podobnie przeprowadzonych badań, uwzględniając wykorzystanie specjalistycznego sprzętu pomiarowego liczby ruchów nadgarstków. W dalszej części Doktorantka zajmuje się patogenezą świądu łuszczycowego postulując po raz kolejny, że rola histaminy w jego patogenezie nie jest w pełni poznana. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż w dostępnym piśmiennictwie nie ma zbyt wielu danych dotyczących skuteczności leków przeciwhistaminowych w niwelowaniu świądu łuszczycowego, a wszystkie dostępne obserwacje znajdują się jedynie w opracowaniach dotyczących epidemiologii i charakterystyki tego objawu w łuszczycy. Doktorantka jak pierwsza podjęła się próby przeprowadzenia badania randomizowanego, kontrolowanego placebo oceniającego skuteczność leków przeciwhistaminowych w terapii świądu łuszczycowego. Najbardziej cenną obserwacją wydaje się możliwość redukcji świądu u chorych na łuszczycę poprzez zastosowanie leku przeciwhistaminowego drugiej generacji - lewocyteryzyny, która odznacza się większym profilem bezpieczeństwa i może być stosowana u chorych



aktywnych zawodowo. Ciekawe w opinii Recenzenta byłoby kontynuowanie badania przez kolejne 6-8 tygodni celem ustalenia długotrwałości efektu przeciwswiądowego a także dołączenie do eksperymentu kolejnych grup chorych i zastosowanie jeszcze innych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji.

W Omówieniu Doktorantka uważnie poddaje dyskusji swoje wyniki z piśmiennictwem światowym, należy podkreślić, że badań takich nie ma zbyt wiele, stąd zebrany w tej pracy materiał opublikowany całościowo w formie pracy będzie oryginalnym, cennym i nowatorskim uzupełnieniem wiedzy, może też częściowo przyczynić się do rozstrzygnięcia niektórych kontrowersji i przyczyni się do prowadzenia dalszych badań.

W ocenie Recenzenta, zarówno wybór materiału do badania, jak i jego uzasadnienie są prawidłowe a sposób przedstawienia wyników i prowadzenie dyskusji nie budzi wątpliwości. Warto podkreślić, że lek. med. Anna Domagała odnosi swoje wyniki do danych literaturowych w sposób rzetelny, wyważony i uporządkowany, co sprawia, że Jej szczegółowe interpretacje i argumentacje są przekonujące.

Wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę są ostrożne i wyważone, znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach i odpowiadają postawionym celom. Moją opinię o tzw. literówkach i innych usterkach technicznych przekazałam w bezpośredniej rozmowie Doktorantce.

Literatura, obejmująca 205 pozycji została krytycznie wyselekcjonowana, dobrze dobrana i właściwie zacytowana.

W ocenie strony formalnej rozprawy stwierdzam, że praca ma prawidłową i przyjętą w pracach doktorskich strukturę. Poszczególne części zostały skomponowane z wyczuciem właściwych proporcji. Zwraca uwagę elegancka i czytelna szata graficzna oraz dobrej jakości ryciny. Opracowanie tekstu wskazuje, że Autorka ma tzw. „lekkie pióro”, wyraża swoje myśli swobodnie i precyzyjnie.

Reasumując, rozprawę doktorską lek. med. Anny Domagały przeczytałam z dużym zainteresowaniem, ponieważ Autorka podjęła w niej aktualny, ważny i bardzo interesujący problem kliniczny. Prawidłowo badanie wykonała, a wyniki badań skrupulatnie i wszechstronnie przedyskutowała. Praca ma walory pionierskie i poznawcze, w sposób obiektywny wykazuje, że leki drugiej generacji istotnie redukują świąd w przebiegu łuszczycy plackowatej.

Z pełnym przekonaniem przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek końcowy o dopuszczenie lek. med. Anny Domagały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak  
specjalista dermatolog-venereolog  
59 56 04 5